

## 天然薬物開発分野

Division of Natural  
Drug Discovery

准教授	アワレ スレス	Associate Professor	Suresh Awale (Ph.D.)
研究員	ディブエ ディア フィタ エディ	Postdoc.	Dibwe D. F. Eddy (Ph.D.)
研究員	チャンドラセイカー バラチャンドラン	Postdoc.	C. Balachandran (Ph.D.)

## ◇研究目的

天然物創薬分野では、主として、腫瘍微小環境を標的とする天然抗がん物質の探索を目的に研究を進めている。

## ◇研究概要

一般的ながん細胞は無秩序かつ急速に増殖するが、腫瘍血管系が脆弱で不規則に形成されるために栄養や酸素の欠乏した環境にさらされることになる。しかしながら、がん細胞は低栄養・低酸素といった極限状態におかれると、エネルギー代謝を変えることで生存する特有の耐性機構を示す。特に、PANC-1のようなヒト膵臓がん細胞はこのような耐性を獲得しており、低栄養・低酸素といった厳しい環境下においても長期間の生存が可能となっている。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除する化合物 (antiausterity agent) は新たな抗がん剤探索の標的と考えられる。ほとんどの膵臓がん患者は速やかに転移を起こし、短期間で死に至る。これまで膵臓がんに対する有効な薬はなく、従来の抗がん剤に対しては耐性を示す。それゆえ、栄養飢餓耐性を標的とする天然抗がん物質の探索が、治療戦略において重要な研究課題の一つであると考えられる。この目的を達成するために、以下の研究を行っている。

我々は、伝統的知識や伝統的生薬が新たな抗がん剤、特に有効な治療法がない膵臓がんに対する抗がん剤開発の手がかりとなることを確信している。

## Ⅰ) 植物資源の膵臓がん細胞に対する抗がん活性スクリーニング

和漢生薬、アーユルヴェーダ生薬など各地の伝統薬で用いられる薬用資源について、栄養飢餓状態におけるヒト膵臓がん細胞 PANC-1 細胞に対する抗がん活性スクリーニングを進めている。

## Ⅱ) 生理活性を指標とした新規抗がん候補物質の探索

栄養飢餓耐性を解除する活性を有する生薬について、活性を指標に各種クロマトグラフィ (シリカゲル, ODS, 高性能 TLC, MPLC, HPLC) による成分の分離・精製を行い、分光学的データ (NMR, MS, UV, IR, CD) に基づく成分の構造決定を行う。リード化合物については、他のヒト膵臓がん細胞 (MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1, Capan-1, PSN-1 など) からなる細胞パネルでの評価も行うとともに、活性成分についての構造活性相関や作用機構についての研究も行う。有望な候補物質は、ヒト膵臓がんのマウスモデルを用いた in vivo での抗腫瘍活性効果の評価を実施する。

### Ⅲ) 定量的メタボロミクス解析を利用した抗がん剤の作用機構の解明

がん細胞におけるタンパク質の発現や作用についてはよく研究されている一方、有機酸、アミノ酸、糖類、脂質のような低分子の代謝はあまり注目されていない。栄養飢餓耐性を有するがん細胞においては通常とは異なるエネルギー代謝が行われていると推察されることから、細胞内の低分子を含めた代謝物の網羅的分析は antiausterity agent の作用機構の解明に有用であると考えられる。我々は FT-NMR および FT-MS によるメタボローム解析を進めている。

#### ◇原著論文

- 1) Dang P. H., Nguyen H. X., Duong T. T. T., Tran T. K. T., Nguyen P. T., Vu T. K. T., Vuong H. C., Phan T. H. N., Nguyen M. T. T., Nguyen N. T., Awale S. :  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory and Cytotoxic Taxane Diterpenoids from the Stem Bark of *Taxus wallichiana*. *J. Nat. Prod.*, 80: 1087–1095, 2017. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00006.
- 2) Awale S., Tawila A. M., Dibwe D. F., Ueda J, Sun S., Athikomkulchai S., Balachandran C., Saiki S., Matsumoto K., Esumi H. : Highly oxygenated antiausterity agents from the leaves of *Uvaria* *dac*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 1967–1971, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.03.021.
- 3) Nguyen K. D. H., Dang P. H., Nguyen H. X., Nguyen M. T. T., Awale S., Nguyen N. T. : Phytochemical and cytotoxic studies on the leaves of *Calotropis gigantean*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 2902–2906, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.087.
- 4) Balachandran C., Arun Y., Sangeetha B., Duraipandiyan V., Awale S., Emi N., Ignacimuthu S., Perumal P. T.: In vitro and in vivo anticancer activity of 2-acetyl-benzylamine isolated from *Adhatoda vasica* L. leaves. *Biomed. Pharmacother.*, 93: 796–806, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.096.
- 5) Fujiwara H., Han Y., Ebihara K., Awale S., Araki R., Yabe T. Matsumoto K.: Daily administration of yokukansan and keishito prevents social isolation-induced behavioral abnormalities and down-regulation of phosphorylation of neuroplasticity-related signaling molecules in mice. *BMC Complement. Altern. Med.*, 17(1):195,2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1710-7.
- 6) Rahman K. N. A., Haribabu J., Balachandran C., Bhuvanesh N. S. P., Karvembu R. : Copper, nickel and zinc complexes of 3-acetyl coumarin thiosemicarbazone: Synthesis, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity and DNA/ protein binding properties. *Polyhedron*, 135: 26–35, 2017. DOI: 10.1016/j.poly.2017.0.
- 7) Sudhapriya N., Balachandran C., Awale S., Perumal P. T. : Sn(II)-mediated facile approach for the synthesis of 2-aryl-2H-indazole-3-phosphonates and their anticancer activity. *New J. Chem.*, 41: 5582-5594, 2017. DOI:10.1039/C7NJ00843K.
- 8) Mayakrishnan S., Arun Y., Balachandran C., Awale S., Maheswari N. U., Perumal P. T. : Ru(II)-catalysed regiospecific C-H/O-H oxidative annulation to access isochromeno[8,1-ab]phenazines: far red fluorescence and live cancer cell imaging. *ACS Omega*, 2: 2694–2705, 2017. DOI: 10.1021/acsomega.7b00335.
- 9) Chang H., Wang Y., Gao X., Song Z., Awale S., Han N., Liu Z., Yin J. : Lignans from the root of *Wikstroemia indica* and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Fitoterapia*, 121: 31–37, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2017.06.012.

- 10) Tshitenge D. T., Feineis D., Awale S., Bringmann G.: Gardenifolins A–H, Scaemic Neolignans from *Gardenia ternifolia*: Chiral Resolution, Configurational Assignment, and Cytotoxic Activities against the HeLa Cancer Cell Line.  
*J. Nat. Prod.*, 80: 1604–1614, 2017. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00180.
- 11) Ebihara K., Fujiwara H., Awale S., Dibwe D. F., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. : Decrease in endogenous brain allopregnanolone induces autism spectrum disorder (ASD)-like behavior in mice: a novel animal model of ASD.  
*Behav. Brain Res.*, 334: 6–15, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.07.019.
- 12) Fathy M., Awale S., Nikaido T.: Phosphorylated Akt Protein at Ser<sup>473</sup> Enables HeLa Cells to Tolerate Nutrient-Deprived Conditions.  
*Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 18: 3255–3260, 2017. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.12.3255.
- 13) Nguyen H.X., Nguyen M.T.T., Nguyen N.T., Awale S. : Chemical Constituents of Propolis from Vietnamese *Trigona minor* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line.  
*J. Nat. Prod.*, 80: 2345–2352, 2017. DOI:10.1021/acs.jnatprod.7b00375.
- 14) Dibwe D.F., Sun S., Ueda J., Balachandran C., Matsumoto K., Awale S. : Discovery of potential antiausterity agents from the Japanese Cypress *Chamaecyparis obtuse*.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 4898–4903, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.09.034.
- 15) Fayeze S., Li J., Feineis D., Mudogo V., Awale S., Bringmann G.: Ancistrolikokines E-H and Related 5,8'-coupled Naphthylisoquinoline alkaloids from the Congolese Liana *Ancistrocladus likoko* with Antiausterity Activities against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cells.  
*RSC Adv.*, 7: 53740–53751, 2017. DOI:10.1039/C7RA11200A.
- 16) Li J., Seupel R., Bruhn T., Feineis D., Kaiser M., Brun R., Mudogo V., Awale S., Bringmann G. : Jozilebomines A and B, Naphthylisoquinoline Dimers from the Congolese Liana *Ancistrocladus ileboensis*, with Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line.  
*J. Nat. Prod.*, 80: 2807–2817, 2017. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00650.
- 17) Fujiwara H., Tsushima R., Okada R., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Sansoninto, a traditional herbal medicine, ameliorates behavioral abnormalities and down-regulation of early growth response-1 expression in mice exposed to social isolation stress.  
*J. Trad. Complement. Med.*, 8: 81–88, 2018. DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.03.004.
- 18) Rohini G., Haribabu J., Sheeba M. M., Aneesrahman K. N., Bhuvanesh N. S. P., Balachandran C., Karvembu R., Sreekanth A. : Ru(II)- $\eta^6$ -benzene Complexes of Dibenzosuberonyl Appended Aroyl/Acylthiourea Ligands: In vitro Biomolecular Interaction Studies and Catalytic Transfer Hydrogenation.  
*Chemistry Select*, 3:18–28, 2018. DOI: 10.1002/slct.201702538.
- 19) Nguyen H. X., Do T. N. V., Nguyen N. T. T., Dang P. H., Tho L. H., Awale S., Nguyen N. T. T.: A New Alkenylphenol from The Propolis of Stingless Bee *Trigona minor*.  
*Nat. Prod. Commun.*, 13,: 69–70, 2018 .
- 20) Mahendran P., Rajendran A. J., Balchandran C., Stalin A., Rangan S., Kothandapani L., Kella C. R., Awale S., Hiteshkumar B.N. : Synthesis of novel  $\beta$ -amino alcohols from phenylacetylcarbinol - cytotoxicity activity against A549 cells and molecular docking.  
*Res. Chem. Intermediat.*, 44: 535–552, 2018. DOI: 10.1007/s11164-017-3118-x.

- 21) Lombe B. K., Feineis D., Mudogo V., Brun R., Awale S., Bringmann G. : Michellamines A6 and A7, and further mono- and dimeric naphthylisoquinoline alkaloids from a Congolese *Ancistrocladus* liana and their antiausterity activities against pancreatic cancer cells. *RSC Adv.*, 8: 5243–5254, 2018. DOI: 10.1039/C8RA00363G.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : Antiausterity activity of isopanduratin-A and its mechanism of action against PANC-1 human pancreatic cancer cells. 日本薬学会第 138 年会, 2018, 3/25-28, 金沢.
- 2) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale : Furanocoumarins from the peels of *Citrus hystrix* and their antiausterity activity against three human pancreatic cancer cell lines. 日本薬学会第 138 年会, 2018, 3/25-28, 金沢.
- 3) Dya Fita Dibwe, Nusrin Pongterdsak, Kritsaya Chaithatwatthana, Ampai Phrutivorapongkul, Ahmed M. Tawila, Chandrasekar Balachandran, Suresh Awale : Discovery of potential antiausterity agents from Thai *Derris scandens*. 日本薬学会第 138 年会, 2018, 3/25-28, 金沢.
- 4) Suresh Awale : Application of NMR metabolomics in understanding the physiological target of Kampo medicine. 第 7 回 和漢研・熱研ジョイントセミナー; 2017 Dec. 4; Nagasaki.
- 5) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale : Bergamottin, an anti-austerity agent from *Citrus hystrix* induced autophagy mediated PANC-1 cell death. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine; 2017 Nov. 10; Toyama.
- 6) Nusrin Pongterdsak, Kristaya Chaithatwatthana, Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : Study on the anti-austerity activity of *Derris scandens* extract against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine; 2017 Nov. 10; Toyama.
- 7) Kristaya Chaithatwatthana, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : Anti-austerity activity of *Piper betle* extract against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine; 2017 Nov. 10; Toyama.
- 8) Takahiro Maruyama, Takahiro Okada, Takuya Okada, Satoyuki Takahara, Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Naoki Toyooka : Synthesis and evaluation of preferential cytotoxicity under nutrient-deprived conditions of plumbagin derivatives. The 35<sup>th</sup> Medicinal Chemistry Symposium; 2017 Oct. 25-27; Nagoya.
- 9) Suresh Awale : Discovery of potential anticancer agents from the Japanese cypress “Hinoki”. Toyama Academic GALA 2017; 2017 Sept. 27, Toyama.
- 10) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : Chemical Constituents of *Piper longum* and their Antiausterity activity. Toyama Academic GALA 2017; 2017 Sept. 27; Toyama.
- 11) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale : Discovery of antiausterity strategy based anticancer agents from *Citrus hystrix* DC. Toyama Academic GALA 2017; 2017 Sept. 27; Toyama.
- 12) 海老原 健、藤原 博典、Suresh Awale、Dya Fita Dibwe、荒木 良太、矢部 武士、松本 欣三 : 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害によって生じる自閉症スペクトラム様症状について. Toyama Academic GALA 2017; 2017 Sept. 27; Toyama.
- 13) 松本欣三、郭青雲、海老原健、Awale Suresh、荒木良太、矢部武士、藤原博典. 自閉症 :

スペクトラム(ASD)様症状発現における脳内神経ステロイドの役割と加味逍遙散による発現抑制. 16<sup>th</sup> Annual Conference of Japan-China Joint Society for Clinical and Traditional Medicines; 2017 Sept. 23; Saitama.

- 14) Guo Q., Ebihara K., Fujiwara H., Dibwe D.F., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. : Improvement effect of kami-shoyo-san on sociability disorder induced by biosynthesis inhibition of neurosteroid allopregnenolone. The 34<sup>th</sup> Congress of the medical and pharmaceutical Society for Wakan-yaku; 2017 Aug 26-27; Fukuoka.
- 15) Ken Ebihara, Hironori Fujiwara, Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Ryota Araki, Takeshi Yabe, Kinzo Matsumoto : SKF105111 Induced Autism Spectrum Disorder (ASD)-like Behavior May Offer a Novel Animal Model to Explore Therapeutic Drugs for ASD. The 1<sup>st</sup> International Conference on Natural Medicine (ICNM 2017); 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.
- 16) Ariyawan Tantipongpiradet, Orawan Monthakantirat, Kinzo Matsumoto, Suresh Awale, Chantana Boonyarat, Supawadee Daodee, Natdanai Musigavong, Supaporn Pitiporn, Yaowared Chulikhit : Effect of Thai Herbal Formula for Menopause on Depressive-like Behavior in Ovariectomized Mice Model. The 1<sup>st</sup> International Conference on Natural Medicine (ICNM 2017); 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.
- 17) Kinzo Matsumoto, Hironori Fujiwara, Yaoyu Han, Ken Ebihara, Suresh Awale : Experimental approach to developmental disorder treatment from traditional medicine. The 1<sup>st</sup> International Conference on Natural Medicine (ICNM 2017); 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.
- \* 18) Suresh Awale: Discovery of natural anti-cancer agents targeting cancer cells' tolerance to nutrition starvation. The 1<sup>st</sup> International Conference on Natural Medicine (ICNM 2017); 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.

#### ◆ その他

- 1) Suresh Awale : 抗腫瘍がん活性を有する有望な植物資源としての富山県産檜に関する天然物化学研究. 平成 29 年度富山第一銀行奨学財団の研究成果発表会; 2017 July 7 ; 富山。
- 2) Suresh Awale : Structure Elucidation of Natural Products: Tips and Techniques. 応用天然物化学特論; 2017 July 5; 富山大学。
- 3) Suresh Awale : Continued Importance of Natural Product Drugs in the 21<sup>st</sup> Century. 応用天然物化学特論; 2017 Jun 6; 富山大学。
- 4) Suresh Awale : Discovery of natural anti-cancer agents targeting cancer cells' tolerance to nutrition starvation. 和漢医薬学総合研究所\_東西医薬学交流セミナー; 2017 Jun 13, 富山。

#### 受賞

- 1) Dibwe Dya Fita Eddy : 若手研究者部門ポスター賞, Toyama Academic GALA 2017, 平成 29 年 9 月 27 日・富山大学
- 2) 藤橋優希 : 優秀発表者「薬学科」平成 29 年度富山大学薬学部・卒業研究発表会

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 江角浩安 : 国立がん研究センター東病院, 「栄養飢餓耐性を標的とする天然抗腫瘍物質の研究」, 2012 ～
- 2) 松本欣三 : 富山大学, 2015 ～



- 3) 渡辺志朗：富山大学，2016 ～
- 4) 豊岡尚樹：富山大学，2016 ～
- 5) 上田純也：広島国際大学，2015 ～

## 海外

- 1) Prof. Gerhard Bringmann : Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany.  
Discovery of potential natural anticancer agents – 2016 ～
- 2) Prof. Hermann Stuppner : Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria.  
Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities– 2017 ～
- 3) Prof. Simon Lewis : Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom.  
Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents. 2017 ～
- 4) Dr. Sirivan Athikomkulchai : タイ・シーナカリンウィロート大学，「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」，2011, 4 ～
- 5) Dr. Ampai Phrutivorapongkul : タイ・チェンマイ大学，「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」，2017 ～
- 6) Dr. Surya Kant Kalauni : ネパール・トリブバン大学，「ネパール薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」，2011, 4 ～
- 7) Dr. Mai Thanh Thi Nguyen : ベトナム・国立ホーチミン市大学，「ベトナム薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」，2011, 4 ～
- 8) Dr. Bhusan Shakya : ネパール・トリブバン大学，「栄養飢餓耐性を標的とする合成抗がん物質の探索研究」，2012, 4 ～
- 9) Prof. Jakab Magolan : Department of Chemistry, University of Idaho, USA  
Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents – 2012, 4 ～
- 10) Prof. Mark Coster : Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia. Total synthesis of antiausterity agents –2015, 10 ～
- 11) Prof. Lih-Geeng Chen : Department of Microbiology, Immunology and Biopharmaceuticals, National Chiayi University, Taiwan.  
Screening of Taiwanese medicinal plants for antiausterity activity and discovery of natural anticancer agents – 2015, 9～
- 12) Prof. Yu-Jang Li : Department of Applied Chemistry. National Chiayi University, Taiwan.  
Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents – 2015, 9 ～

## ◇研究費取得状況

- 1) 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) 平成 28 年度～31 年度 (代表：Suresh Awale)
- 2) 平成 29 年学長裁量経費教育研究活性化基盤経費 (分担：Suresh Awale) 「次世代 KAMPO 科学の創成を志向した漢方オミックス (Kampo Omics) の基盤構築」
- 3) 学長裁量経費 Toyama Academic Gala 2017 一般部門 (代表：Dibwe Dya Fita Eddy)
- 4) 所長リーダーシップ経費・和漢医薬学総合研究所

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：藤野 春香

薬学部 3 年生：青池 滢

薬学部 4 年生：猪岡 響

薬学部 4 年生：藤橋 優希

大学院修士 2 年：Sijia Sun

大学院博士 1 年：Ahmed Mohammed Tawila

大学院博士 1 年：Ashraf Mohammed Omar

研究員：Chandrasekar Balachandran (インド・ポストドック、2016, 11～2018, 3)

研究員：Dibwe Dya Fita Eddy (コンゴ・ポストドック、2017, 4～)

インターンシップ学生：Nusrin Pongterdsak (タイ・チェンマイ大学、2017, 9/18～12/8)

インターンシップ学生：Kritsaya Chaithatwatthana (タイ・チェンマイ大学、2017, 9/18～12/8)

インターンシップ学生：蘇靖雅 (台湾・国家嘉義大学、2017, 9/24～9/28)

インターンシップ学生：李嘉傑 (台湾・国家嘉義大学、2017, 9/24～9/28)

インターンシップ学生：李平卉 (台湾・国家嘉義大学、2017, 9/24～9/28)

インターンシップ学生：葉聿昕 (台湾・国家嘉義大学、2017, 9/24～9/28)